

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

906

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHAIGNON

Né le 1^{er} Décembre 1913, à Paris (Seine)

TRAITEMENT PAR LES SULFAMIDES
DES
INFECTIONS PLEURO-PULMONAIRES SURAJOUTÉES
CHEZ LES TUBERCULEUX PULMONAIRES

Président de Thèse : M. BAUDOIN, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N^o

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHAIGNON

Né le 1^{er} Décembre 1913, à Paris (Seine)

TRAITEMENT PAR LES SULFAMIDES
DES
INFECTIONS PLEURO-PULMONAIRES SURAJOUTÉES
CHEZ LES TUBERCULEUX PULMONAIRES

Président de Thèse : M. BAUDOIN, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale.....
 Chimie médicale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générale....
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.
 Pathologie expérimentale et comparée....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphi-
 litiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....

Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....

Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie

Clinique thérapeutique médicale.....

Clinique oto-rhino-laryngologique.....

Clinique thérapeutique chirurgicale.....

Clinique propédeutique.....

Clinique de la Tuberculose.....

Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-
 dulte

Clinique cardiologique

Clinique de neuro-chirurgie

Assistance Médico-Sociale.....

Professeurs sans chaire.....

ROUVIERE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 ROBERT DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER
 CARNOT.
 CLERC.
 MARCEL LABBÉ.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.

H. CLAUDE.

GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO
 GOSSET
 GREGOIRE
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.

OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMATTE.
 PIERRE DUVAL
 M. VILLARET.
 TROISIER.

MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCENT.

N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIÉ.
 VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BENARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.

Obstétrique LANTUÉJOU.
 Pathologie médicale..... LAROCHE GU.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENS.
 Pathologie chirurgicale .. MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. FETIT LUT.
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÉNEQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCC.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY-			
RADOT.			
SEZARY.			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA GRAND'MERE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette
thèse, avec nos respectueux re-
merciements.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR R. BENDA

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui a eu l'amabilité de nous
inspirer ce sujet de thèse et de
nous guider dans notre travail.*

*Qu'il veuille trouver ici l'ex-
pression de notre respectueux
attachement et de notre recon-
naissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1933-34 — MONSIEUR LE PROFESSEUR E. SERGENT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGOIRE.

1934-35 — MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. AUBRY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET.

1935-36 — MONSIEUR LE DOCTEUR M.-P. WEIL.

MONSIEUR LE DOCTEUR CATHALA.

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND DELILLE

1936-37 — MONSIEUR LE DOCTEUR BOPPE.

1937-38 — MONSIEUR LE DOCTEUR FAROY.

1938-39 — MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI.

MONSIEUR LE DOCTEUR BENDA.

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années déjà, la chimiothérapie de la tuberculose a été lancée ; elle est passée rapidement du stade de l'expérimentation à une phase de grande vogue injustifiée pour retomber presque aussi vite à une place plus que modeste, voisine de l'oubli en ce qui concerne en particulier les sels d'or.

C'est sans doute en partie à cause de cet enthousiasme excessif ayant abouti à tant de désillusions qu'une nouvelle venue dans la thérapeutique, la sulfamide, n'a donné lieu qu'à des essais plus prudents et en quelque sorte plus timides.

Alors que les dérivés organiques du soufre ont été utilisés largement et avec les plus brillants succès dans le traitement des infections :

- à streptocoque, tels que érysipèle puis les fièvres puerpérales, les pleurésies purulentes, les méningites dont on sait l'effroyable pourcentage de mortalité.
- à gonocoque, blennorrhagies et leurs complications.
- à pneumocoque enfin sur lequel le dernier dérivé des sulfamides a une action certaine.

leur emploi contre la tuberculose n'a été tenté qu'avec une extrême réserve. Notre but n'est pas d'apprécier s'il y aurait au contraire intérêt à élargir les indications de cette thérapeutique en ce qui concerne la tuberculose proprement dite.

C'est pourquoi, sans approfondir ce problème, nous nous bornerons à étudier l'action des sulfamides sur les infections pleuro-pulmonaires banales surajoutées chez les tuberculeux.

D'ailleurs, nous allons voir dans un instant que les efforts poursuivis dans le but de traiter la tuberculose par les sulfamides n'ont pas encore donné de solutions satisfaisantes à ce problème.

HISTORIQUE

1° Nous rappellerons tout d'abord pour bien fixer les idées, les travaux concernant les effets possibles des sulfamides sur la tuberculose elle-même.

Après les publications de Rich et Follis (bulletin Johns-Hospital, janvier 1938) rapportant leurs travaux sur la tuberculose expérimentale du cobaye, traitée par le 1162 F., et qui étaient arrivés à des conclusions assez avenantes, parlant d'un effet inhibiteur sur les lésions, Buttle et Parish, (British medical journal 15 octobre 1938) rapportent les résultats d'expériences faites sur les cobayes auxquels ils ont injecté des cultures de B. K. humain — un lot de témoins non traités, un lot d'animaux traités par la sulfamide, ont été sacrifiés le 42^e jour après l'inoculation. Tous les animaux traités ou non présentaient des lésions importantes et diffuses au niveau des ganglions, des poumons, de la rate.

Cependant, les auteurs notent que les granulations, trouvées chez les animaux ayant reçu de la sulfamide sont un peu moins nombreuses et un peu moins grosses.

Enfin, HF. Dietrich (American revue tuberculosis,

septembre 1938), ayant travaillé sur le même sujet arrive à ces conclusions qu'aucun des cobayes traités (prontosil) et sacrifiés ne présentait de lésions moindres, ni par leur quantité ni par leur qualité, que celles des animaux témoins. Pourtant les doses employées, quoique non encore toxiques pour l'animal étaient bien supérieures à celles qui avaient servi pour l'expérimentation relative au streptocoque.

Tout en laissant la porte ouverte à des recherches ultérieures sur la chimiothérapie de la tuberculose, cet auteur émet un fort doute sur l'activité des produits actuels.

En 1939 Noël Rist de l'Institut Pasteur, étudie in-vitro et in-vivo l'effet des dérivés de la sulfamide.

In-vitro... Les conclusions de cet auteur sont nettement optimistes sans être toutefois absolues ; et de même que Rich et Follis, il parle d'une action inhibitrice du produit sur le développement des cultures de B. K.

In-vivo... Où les expériences ont été poursuivies sur des bacilles aviaires en raison de la plus grande facilité d'expérimentation, Rist conclue à une action nette chez le lapin et le cobaye, d'après une numération de B. K. faite avec les frottis d'organes des animaux sacrifiés. Il convient de noter cependant que les doses employées étaient assez élevées et « subtoxiques » pour les animaux d'expérience.

2° Une autre série de travaux se rapporte à l'action des sulfamides sur les pneumopathies non tuberculeuses, et sur le pneumocoque en général.

MM. les Drs Caïn et Cattan ont présenté à la Société Médicale en avril 1938 des travaux relatifs à l'action du 1162 F. Sur de nombreux cas de pneumopathies aiguës, le plus souvent grippales, les résultats ont été excellents.

Un peu plus tard, dans le courant de la même année, de nombreux auteurs anglais ont étudié les effets des sulfamides, en particulier ceux du 1162 F, sur les pneumonies franches, les infections pulmonaires, les méningites et les septicémies à pneumocoques. Les conclusions de ces auteurs sont toutes favorables à l'emploi de ce dérivé soufré bien que les résultats ne fussent pas absolus dans tous les cas ; notons cependant que ceux obtenus plus spécialement au cours des méningites et septicémies sont fort encourageants, compte tenu des difficultés rencontrées par les thérapeutiques habituelles.

En France, à la suite des travaux de MM. Caïn et Cattan, le Dr Benda (Bul. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 21-10-38) étudie les effets du 693 sur le pneumocoque et conclue en se basant sur ses observations personnelles à des résultats supérieurs à ceux du 1162 F pour une toxicité moindre.

3° On a été conduit de cette façon à l'idée d'utiliser les sulfamides chez les tuberculeux ; non plus contre le bacille de Koch lui-même, sur lequel son action reste problématique, mais sur les infections surajoutées, pneumococcique, streptococcique où il a fait ses preuves.

Déjà le Dr Marcou (Sté de Médecine, Février 1938)

parle du traitement par la sulfamide de certaines formes de tuberculose. Il ne s'agit plus ici de la tuberculose en général, mais uniquement d'une association microbienne banale avec le B. K. sur lequel cet auteur nie du reste que les produits aient une action directe.

Nous-même, et c'est le but de ce travail, étudierons les effets des sulfamides dans les infections intercurrentes au cours de la tuberculose. Cette thérapeutique nous semble présenter un gros intérêt ; on conçoit en effet, l'avantage d'avoir une arme efficace contre ces infections chez des malades souvent fatigués dont les réactions s'épuisent rapidement et dont l'état général ne permet pas toujours de faire les frais d'épisodes aigus souvent sévères.

DIVISION DU TRAVAIL

Nous envisagerons d'abord la posologie des sulfamides sans insister longuement, cette question ayant déjà été étudiée à plusieurs reprises par de nombreux auteurs.

Nous nous bornerons seulement à exposer les quelques particularités que peut présenter l'emploi des sulfamides chez les sujets atteints de tuberculose.

Nous présenterons ensuite six observations que nous devons à l'amabilité de notre Maître le Dr Benda dans le service duquel nous les avons recueillies.

La première a trait à une surinfection streptococcique pulmonaire aiguë survenue à l'occasion d'un épisode infectieux chez un tuberculeux, les cinq autres se rapportent à des infections pleurales à pneumocoques apparues soit spontanément au cours de la tuberculose, soit à la suite d'interventions pleurales (pneumothorax, pleuroscopie, section de brides). L'une d'elles d'un genre un peu différent se complique d'un érythème polymorphe accompagné de pneumococcémie.

Tous ces malades ont reçu des sulfamides. Nous

verrons que dans chaque cas rapporté celles-ci ont eu une action indiscutable.

Nous comparerons ensuite les différentes observations et, des résultats obtenus, nous verrons s'il n'est pas permis d'envisager une application ultérieure plus large de cette thérapeutique à l'occasion des manifestations infectieuses multiples si fréquentes au cours des tuberculoses pulmonaires du fait de leur évolution souvent très lente.

POSOLOGIE

L'emploi des sulfamides depuis les quelques années où ils sont utilisés en thérapeutique a donné lieu à de nombreux ouvrages et, la posologie en est à présent bien connue.

Nous n'entrerons pas dans les détails, mais nous noterons seulement la façon dont ils ont été employés chez les tuberculeux ; nous verrons s'il y a lieu de prendre des précautions particulières selon les cas en présence desquels on se trouve, et, quels dérivés sulfamidés nous ont donné les meilleurs résultats.

Les doses habituellement prescrites le sont en ordre décroissant. Les trois premiers jours on donne 3gr. les trois jours suivants 2 gr. les trois jours suivants 1 gr. Cette dose a souvent été prolongée car il semble, pour un certain nombre de cas, qu'il soit intéressant de continuer à entretenir le traitement même si la T° est retombée à la normale; en effet, nous avons pu voir de ces températures semblant stabilisées, remonter dès la cessation du médicament.

En règle générale, dose décroissante, ne jamais cesser brusquement sauf cas de force majeure.

La toxicité de ces produits même chez les tuberculeux ne nous a que très exceptionnellement gêné dans

leur emploi. On sait du reste (travaux de MM. Tiffeneau et Meyer) la forte marge existant entre la dose thérapeutique et la dose toxique.

La cyanose, souvent rencontrée au cours du traitement lors des débuts des sulfamides n'est jamais apparue chez les malades que nous avons vus ; mieux même, certains de ceux-ci, cyanosés avant le début de la médication par la mauvaise hématoxose due à leur état pulmonaire ont vu celle-ci diminuer.

Sur le sang nous n'avons jamais trouvé d'action modificatrice importante ; en particulier, aucun cas d'agranulocytose.

Même chez les tuberculeux très anémiques, l'administration des sulfamides n'a pas augmenté l'anémie ; fait contrôlé par de nombreuses numérations globulaires.

A ce sujet, le Dr Benda a fait des recherches sur la toxicité des sulfamides (693) sur le sang. De nombreux cobayes ont reçu dans leur moelle osseuse des sulfamides à des doses croissantes : aucun d'eux n'a présenté de modifications sanguines, ni dans le sang circulant ni dans le sang médullaire. Pour les doses les plus élevées il a été noté des troubles généraux plus ou moins intenses, mais, même dans ces cas là le sang n'avait pas présenté de modifications importantes.

Le dérivé des sulfamides employé chez nos malades a été le sulfamido-pyridine (693) dont les qualités thérapeutiques paraissent dans bien des cas supérieures à celles des autres dérivés, pour une toxicité moindre.

Nous avons été amené à cette conclusion à la suite

de diverses comparaisons qui ont été faites chez plusieurs malades ayant reçu d'abord un des premiers dérivés en date de la sulfamide, puis, du 693 (Dr Benda à propos du 693 sur le pneumocoque — S. M. des hôp. Paris, 21-10-38).

Dans les observations que nous produirons plus loin un seul malade, et il s'agissait d'une infection streptococcique, a reçu du 1162 F.

Par contre au cours du traitement, si jamais aucun accident grave n'est survenu, il nous a été donné d'observer avec une assez grande fréquence de petits troubles tels que : l'anorexie accompagnée parfois de nausées. Ces manifestations sont du reste très améliorées, ou mêmes disparaissent complètement par adjonction d'eau de Vichy et de gènesérine à petites doses. Parfois aussi les malades se sont plaints de céphalée, d'asthénie ; tous ces troubles passagers ont été bien supportés et améliorés par un plus grand fractionnement des doses.

En règle générale, et le fait mérite d'être souligné, la médication est particulièrement bien tolérée chez les tuberculeux et si, on ne peut nier la toxicité des sulfamides, on peut cependant dire que, employée à des doses convenables il est excessivement rare, à moins de sensibilité personnelle imprévisible, d'observer de gros accidents. La plupart de ceux qui sont enregistrés dans la littérature, ont trait à des malades ayant pris des doses considérables de produit, souvent du fait de l'absence de contrôle médical, et presque tous, au début de la découverte et de l'emploi des sulfamides.

OBSERVATIONS

1^o Infection pulmonaire surajoutée.

OBSERVATION A.

M. Col..., 60 ans, février 1938.

Entre dans le service pour : une fatigue générale et un amaigrissement assez marqués, apparus depuis de nombreux mois déjà, le malade tousse et crache peu. L'examen clinique fait le diagnostic de tuberculose pulmonaire ; la radiographie montre du côté gauche une lobite scléro-calcaire peu évolutive.

Quelques jours après son entrée, le malade fait brusquement un épisode infectieux aigu : grosse atteinte de l'état général, T° à 39°, et en quelques jours apparaît un érysipèle typique de la jambe droite. En même temps de nouveaux signes pulmonaires apparaissent au niveau du lobe déjà atteint ; gros souffle, râles fins. La radiographie montre une opacité homogène, beaucoup plus foncée qu'à l'examen précédent. Dès le 2^e jour après l'apparition des phénomènes infectieux on prescrit de la sulfamide (1162 F.) 3 fois 3 grammes, 3 fois 2 grammes, 4 fois 1 gramme. La T°

baisse aussitôt puis, après quelques fluctuations descend progressivement aux environs de 37° en 9 jours. Parallèlement, l'érysipèle suit une évolution favorable et le foyer pulmonaire se nettoie cliniquement et radiologiquement ne gardant plus au bout d'une quinzaine de jours que la trace ancienne et préexistante de la lobite scléro-calcaire.

Commentaire.

Dans le cas de cette observation on peut considérer deux choses :

D'une part, l'apparition d'un érysipèle qui par lui-même est grave chez un malade de 60 ans, tuberculeux en état de moindre défense.

D'autre part, la naissance d'un foyer de congestion pulmonaire au niveau de lésions tuberculeuses, peu évolutives.

Peut-être peut-on considérer les cicatrices scléro-calcaires comme point d'appel, comme épine irritative au niveau de laquelle à l'occasion d'une infection générale se localise un foyer surajouté.

Nous touchons ici aux épituberculoses dont parle notre Maître le Dr Benda : manifestations ajoutées à la tuberculose pulmonaire quel que soit l'âge de celle-ci — depuis la primo-infection où elle forme une grosse réaction autour du chancre d'inoculation, seul bacillaire ; jusqu'aux formes caséuses, ulcéro-caséuses et même scléreuses ; toutes lésions qui ne sont en quelque sorte qu'un point d'appel.

On pourrait rapprocher ces cas des asthmatiques dont l'épine irritative est le point de départ d'une crise.

Pour rester dans le cadre de la tuberculose, on conçoit que la répétition d'infections au niveau de lésions endormies et semblant guéries, puisse réactiver et libérer à nouveau les germes. La sulfamide a donc ici son indication, agissant rapidement, comme on l'a vu au cours de l'observation citée plus haut, à la fois sur le foyer pulmonaire et sur l'érysipèle. Et en supprimant les causes d'« inflammation » qui à la longue seraient capables d'entraîner l'évolution.

2° Infection surajoutée

OBSERVATION A

Mac... Léon, 25 ans.

Présente depuis 4 mois une bronchite traînante ; toux, expectoration, état subfébrile.

Puis une grande fatigue s'est installée progressivement accompagnée d'anorexie puis d'amaigrissement. C'est alors qu'il est envoyé par son médecin dans le service du Dr Benda.

On décide de tenter un pneumothorax gauche, la partie inférieure du poumon se collabe correctement ; la partie supérieure beaucoup moins bien ; une radiographie montre un voile d'adhérences retenant le sommet à la paroi.

On fait une pleuroscopie et les insufflations sont

continué régulièrement avec l'espoir que le collapsus s'améliorera et que les brides s'étireront.

Un mois après la pleuroscopie — le malade fait une poussée thermique rapide, atteignant 46° en 2 jours, témoin d'une infection surajoutée d'apparition brutale. Une radiographie faite à ce moment montre un épanchement liquidien gauche. Le même jour, on met le malade au dagénan selon la posologie habituelle.

Le lendemain — apparaissent quelques vésicules herpétiques dans la région naso-labiale, qui s'effacent très rapidement, ayant duré douze heures en tout.

36 heures plus tard — une ponction pleurale est faite, l'examen du liquide révèle la présence de nombreux pneumocoques déjà *très altérés*.

En 10 jours — la T° redescend lentement mais progressivement en grandes oscillations jusqu'au moment où le malade sort de l'hôpital sur sa demande.

Commentaire.

Il aurait été intéressant de pouvoir suivre ce malade plus longtemps, mais déjà, plusieurs faits sont saillants :

On fait une pleuroscopie à un tuberculeux, un mois après, il fait un épisode fébrile aigu.

Très rapidement apparaît un herpès fugace.

Enfin on trouve des pneumocoques dans sa plèvre.

On peut se demander malgré l'espace de 1 mois survenu entre ces deux faits, si la pleuroscopie ne

peut être incriminée comme ayant infecté la plèvre nous avons relevé une observation en tous points semblables (voir obs. B).

D'autre part, on peut penser aussi à une origine purement grippale, survenue incidemment et ayant déclenché les accidents aigus.

L'apparition de l'herpès, avant même le contrôle de la ponction pleurale, évoque déjà l'infection pneumococcique, et la fugacité de cet herpès, alors qu'il dure habituellement 5 ou 6 jours, fait déjà apparaître l'efficacité et la rapidité avec laquelle la sulfamido-pyridine peut lutter contre l'infection pneumococcique.

Le résultat de l'examen bactériologique ne fait que confirmer cette impression puisque, malgré la faible dose prise dans les 36 heures (3 grammes) qui précèdent cet examen, tous les pneumocoques trouvés étaient déjà très altérés.

A propos de cet herpès, nous rappellerons une observation publiée par le Dr Benda : « où le traitement par le 693 chez une femme de 74 ans, subcomateuse, porteuse d'une pneumopathie aiguë a eu un effet presque miraculeux et où on a pu noter aussi l'apparition de quelques vésicules herpétiques qui avortaient en quelques heures ».

OBSERVATION B.

Bol... Raymond.

Fait un épisode fébrile à type grippal en septembre

1938. Convalescence longue, le malade bien que semblant guéri est radiographié le 16 mai 1939 à cause d'une fatigue persistante. A cette époque, la radiographie montre un voile pulmonaire qui décide de son entrée à l'hôpital.

A son entrée, bon état général, examen physique négatif, sauf une légère submatité à la base droite, considérée comme une séquelle de l'accident de septembre. Pas de B. K. dans les crachats.

Huit jours plus tard, une radiographie montre : des taches et des marbrures disséminées dans les deux champs pulmonaires, plus nombreuses du côté droit et avec de légères pertes de substance, à la base droite opacité non homogène, sans doute image d'une pachypleurite résiduelle.

Huit jours après cette radiographie, on fait un nouvel examen de crachats : on trouve des B. K. après homogénéisation. La cuti-réaction est positive.

En un mois — l'état général s'altère, amaigrissement de 1 kg. 700, T° irrégulière de 36°8 à 38°4, un pneumothorax est institué le 23-6-39.

Pendant un mois, les insufflations sont faites régulièrement, la température se stabilise, mais l'amaigrissement s'accroît (3 kgs pour ce mois) la radiographie montre alors un bon collapsus du lobe inférieur, mais l'existence de trois systèmes de brides sous-tendants chacun un contour spéléocaire. Le 28-7-39, on fait une section de brides, il ne semble pas qu'il y ait une infection pleurale consécutive, la tem-

pérature se stabilise, le collapsus est meilleur, la courbe du poids remonte de 1 kg. en 1 mois.

Le 21-8-39, après une insufflation (6.300-1), rapidement, en huit jours, le malade maigrit de 2 kgs et brusquement, le 30, se déclare un état grippal : la T° monte à 40°, on fait une ponction pleurale qui ramène 15 cc. de liquide contenant de nombreux pneumocoques.

Dès le 2° jour, on donne 6 comprimés de sulfamido-pyridine 693, puis 5, 4 et 3, le traitement dure en tout 4 jours, la T° descend progressivement à 37° et le pneumocoque disparaît du liquide, plusieurs examens alors pratiqués, sont restés négatifs. Au moment de la poussée fébrile on avait fait une hémoculture qui était restée négative.

Commentaire.

Cette observation a bien des points communs avec la précédente : une intervention pleurale, faite dans de bonnes conditions, un intervalle d'un mois pendant lequel rien ne se passe, puis brusquement un épisode infectieux aigu, au cours duquel on met en évidence la présence de pneumocoques.

Que l'on épilogue sur la cause lointaine ou sur la présence d'une surinfection grippale, ne change rien au résultat obtenu par le traitement.

OBSERVATION C.

Alf... Léon, 42 ans.

Il s'agit d'un malade, bacillaire depuis un an, qui arrive dans le service avec un pneumothorax gauche.

Une radiographie faite à son entrée dans le service, montre l'existence d'un petit pneumothorax gauche avec une lame de liquide à la base.

A droite : infiltration du lobe supérieur avec grosse image spéléoncaire.

On institue un pneumothorax droit, la T° est régulière : 36°6-37°2, mais un examen de crachats est positif. A gauche, bon décollement. A droite, collapsus moins bon, et l'on voit toujours le contour de la caverne qui ne se ferme pas. A un moment, la T° commence à monter pour atteindre 39°2, en 4 jours, en même temps que l'état général décline et que s'installe un syndrome asphyxique.

A plusieurs reprises on est obligé de soustraire de l'air à droite, on met le malade au 693 et, la T° commence à baisser, elle atteint 37°4 au 8° jour.

Mais, à partir de ce moment, l'état général s'altère, il existe manifestement une aggravation des signes pulmonaires qui ne va qu'en s'accroissant et le malade meurt 1 mois après.

Au cours de l'évolution deux examens bactériologiques ont été faits sur le liquide pleural.

Avant le traitement par le 693 et l'on a trouvé un liquide purulent, contenant de nombreux pneumocoques.

Après le traitement, et l'on a trouvé un liquide séro-fibrineux ne contenant que des lymphocytes sans aucun germe.

Dans cette observation encore, malgré l'évolution fatale de la maladie, nous devrions plutôt dire, de la tuberculose pulmonaire, l'effet du 693 a été indiscutable sur la pleurésie à pneumocoques due sans doute à un ensemencement du liquide préexistant à l'occasion de la perforation de la grosse spéléonque tirillée par les brides.

OBSERVATION D.

Blon... A., 24 ans.

Bacillaire depuis deux ans environ. Lésions diffuses à droite et lésions parahilaires à gauche.

On établit un pneumothorax à droite, satisfaisant dans son ensemble malgré quelques brides du sommet.

Le pneumothorax est continué pendant le séjour du malade au sanatorium, séjour qui dure un an, et poursuivi pendant un an encore après le retour du malade. A ce moment le malade est hospitalisé de nouveau par suite d'une élévation progressive de sa température. Une ponction exploratrice est faite qui révèle une pleurésie purulente à B. K.

Un mois plus tard le malade est transféré dans le service du Dr Benda, à la suite d'une aggravation importante de son état : la T° est à grandes oscillations 38° à 40°.

A ce moment le malade présente un triple syndrome :

— Infectieux, sur lequel une thérapeutique banale reste sans effet.

— Asphyxique, amélioré par des soustractions d'air.

— Un syndrome de pyo-pneumothorax.

La ponction exploratrice est alors impossible de fait d'une pachy-pleurite importante. En présence de cet état qui ne s'améliore pas avec le traitement, on met le malade au 663 : 2 grammes par jour pendant huit jours et la médication, parfaitement supportée provoque une chute progressive et rapide de la T°, une amélioration évidente de l'état général. Après quelques jours où la T° se maintient aux environs de 37° 5 on décide de confier le malade au chirurgien M^r agrégé Amellner mais, préventivement, on lui redonne pendant 5 jours 2 grammes de dajenen.

Le malade est opéré dans de bonnes conditions ; on retire 3 litres de pus ; la T° retombe à 37° et s'y maintient.

L'examen du liquide pleural au moment de la poussée thermique n'a pu être fait ; il aurait été évidemment intéressant de faire un examen bactériologique à ce moment. De toute façon, qu'il y ait eu ou non infection surajoutée de la pleurésie l'effet du 663 n'a pas manqué d'être favorable et de permettre d'opérer le malade en état d'apyrexie et avec un état général très amélioré.

Les nouvelles doses de 663 données à titre préventif

avant l'intervention ont peut-être servi à prévenir une infection à la suite de celle-ci. Il faudrait pouvoir présenter de nombreux cas pour affirmer un tel effet. De toute façon, étant donné que la médication était bien supportée, il avait paru intéressant de tenter cet essai.

OBSERVATION E

Mann... M., 30 ans.

Porteur depuis un an d'une tuberculose évolutive.

Admis dans le service, on institue un pneumothorax droit. La radio montre, à droite, un moignon pulmonaire à demi collabé avec une spéléonque volumineuse sous-claviculaire, un système adhérentiel important du sommet et, un peu de liquide à la base. A gauche, image à peu près normale.

On envoie le malade en chirurgie pour une pleuroscopie et, éventuellement une section de brides.

Une petite bride est sectionnée facilement ainsi que le bord antérieur du système adhérentiel. Les jours suivants, la T° s'élève à 39°, le liquide pleural devient trouble, le malade est agité, insomniaque et, apparaissent les premiers éléments éruptifs d'un érythème polymorphe. Quelques éléments vésiculo-bulleux élevés sur une base érythémateuse au niveau de la commissure des doigts ; 24 heures plus tard apparaît l'hydroabucal : quelques éléments érythémateux, bientôt surmontés de phlyctènes, siégeant sur les joues ; sur la langue, apparition d'un placard de co-

loration blanchâtre nettement surélevé, à contours bien délimités ; la durée de l'éruption est éphémère : 4 jours.

Pendant le début de l'érythème la T° est en plateau 39°5-40°, on donne le 2^e jour de l'éruption constituée, du 693 : 3 gr. puis 2 gr. La T° descend à 37°5, mais remonte à la cessation de la médication, s'accompagnant d'une forte dyspnée. On fait alors une ponction évacuatrice, le dagénan est repris, l'état général devient doucement à son état antérieur.

De nombreux examens de laboratoire ont été faits.

Au niveau des manifestations cutanéomuqueuses on n'a pu mettre en évidence de B. K. Mais, ce qui nous intéresse le plus, est que l'on a pratiqué deux hémostocultures avant l'emploi du 693. La 1^o a été négative, la 2^o a révélé la présence de *pneumocoques*, le même jour, du sang inoculé à un cobaye a provoqué la mort de l'animal en 10 jours, sans lésions constatables.

10 jours après, une nouvelle inoculation est demeurée négative. De même, le liquide pleural, bien que les examens bactériologiques aient toujours été négatifs, injecté à un cobaye le jour où l'on avait trouvé une hémostoculture positive, provoque la mort de l'animal en 10 jours, et l'on trouve à l'autopsie, une péricardite à *pneumocoques*, des abcès du foie et de la rate.

Les produits de broyage des lésions sont injectés à la souris; celle-ci meure en 48 heures sans lésions visibles.

Tous les examens faits postérieurement sont restés négatifs.

En résumé : érythème polymorphe chez un tuberculeux, 4 jours après une section de bride, s'accompagnant d'une bactériémie pneumococcique.

Au premier abord, l'apparition de l'éruption après la section de bride fait penser à un essaimage de B. K. d'autant plus qu'une cuti-réaction faite à ce moment était très fortement positive. Toutefois, la bride sectionnée, était de petite taille et faisait partie de tout un système adhérentiel qui lui, persistait et maintenait encore le poumon dans sa position initiale. Il n'existait pas de signes de perforation pulmonaire. La notion d'une bactériémie pneumococcique comme étiologie possible de l'érythème polymorphe, favorisé par la coexistence de la tuberculose, ne peut manquer d'attirer l'attention.

La bactériémie a été de courte durée; sans doute peut-on évoquer ici encore l'effet rapide du 693 qui s'est manifesté de toute façon d'une manière visible par la chute de la T° et une grosse amélioration.

Cette observation nous rappelle celle qui fut publiée par Mrs les Drs Coste et Bernard où, dans les mêmes circonstances, après une section de brides chez un tuberculeux est apparu un érythème nouveau.

On sait en effet, les liens que l'on admet entre la tuberculose et ces deux sortes de manifestations érythémateuses. Le B. K. lui-même, ou tout autre germe en circulation dans le sang n'est-il pas capable de déterminer ces manifestations ?

DISCUSSION GENERALE DES OBSERVATIONS

Tous les malades dont nous avons cité les observations ont reçu des sulfamides à l'occasion d'une infection surajoutée : soit pulmonaire, soit pleurale, soit primitive, soit secondaire, enfin dans un cas, à titre préventif en vue d'une intervention. Le plus souvent, l'effet du produit a été très rapide ; en 36 heures on pouvait noter déjà de grosses modifications bactériologiques, thermiques et générales, témoins de l'atteinte de l'agent pathogène. Cependant le traitement a été poursuivi assez longtemps dans l'ensemble. Il a fallu même dans un cas reprendre la thérapeutique quelques jours après sa cessation. Après le traitement ces malades sont revenus à leur état antérieur, ils n'ont pas été guéris de leur tuberculose et, le contact occasionnel qu'a pu avoir le B. K. avec la sulfamide n'a pas donné de modifications dans l'évolution de la maladie ; nous avons pu voir même que dans un des cas celle-ci avait été fatale, malgré la disparition de l'infection surajoutée.

Des faits que nous avons observés, nous pensons que l'utilisation des sulfamides chez les tuberculeux,

pourrait s'étendre avec un espoir justifié à bon nombre d'autres cas.

Nous envisagerons d'abord les poussées fluxionnaires au cours de la tuberculose pulmonaire. Il est admis à l'heure actuelle que les lésions bacillaires s'entourent d'une zone fluxionnaire, directement en rapport avec l'infection primitive et qui augmente les symptomatologies cliniques et radiologiques. Ces manifestations secondaires sont parfois très importantes et peuvent, à elles seules, faire toute la gravité de la maladie quand la tuberculose préexistante est d'une forme à évolution lente.

A différents stades de la tuberculose et dans chacune de ces formes, on peut rencontrer de telles fluxions (les épituberculoses dont parle notre Maître le Docteur Benda).

Au cours de la primo-infection, où la place du chancre d'inoculation, seul bacillifère, est assez restreinte, alors que les signes cliniques et radiologiques sont souvent très étendus affectant un lobe entier.

Dans les tuberculoses plus anciennes autour des lésions évolutives dont elles augmentent la symptomatologie et sur lesquelles elles peuvent influencer, mais aussi, sur des lésions scléreuses, non évolutives, et nous avons cité une observation où, des lésions scrocalcaires semblaient être le point d'appel pour une localisation de l'infection.

Il semble que, dans tous les cas, le tableau soit formé de deux éléments : d'une part la tuberculose, et d'autre part, s'intriquant avec elle, une congestion

dont la tuberculose est la cause initiale, mais *qui peut évoluer pour son propre compte*, aggravant ou non les lésions primitives.

C'est dans ces cas précisément que la sulfamide nous a semblé avoir une action favorable.

A titre préventif — il nous semble aussi que son emploi peut présenter un gros intérêt avant les pleuroscopies, les sections de brides ; nous avons cité deux observations où ces interventions malgré toute l'asepsie désirée semblaient pouvoir être incriminées — de même, avant les phrénicectomies au moment où se modifie la dynamique pulmonaire et où de telles congestions peuvent être à craindre, les sulfamides semblent avoir leur utilité.

Enfin, après les thoracoplasties incomplètes, on sait la fréquence des pneumonies de la base du poumon correspondant ; ne pourrait-on par la même thérapeutique essayer de prévenir de tels accidents qui assombrissent bien souvent le pronostic ?

En dernier lieu il semble que dans certains cas, à l'occasion du pneumothorax lui-même, les sulfamides puissent rendre des services.

Le Dr Benda nous a communiqué un cas où le 693 semblait avoir toutes ces indications : il s'agissait d'un bacillaire chez qui on fut obligé d'instituer un pneumothorax. Le collapsus n'était pas bon, mais l'examen de crachats pratiqué montrait néanmoins une grosse diminution du nombre des B. K. ; par contre, sur les lames examinées on trouvait une quantité considérable de pneumocoques. A ce moment l'état

général était mauvais, la T° s'élevait à 39°. Devant ce tableau on relâcha le pneumothorax et, les examens successifs montrèrent un balancement inverse dans le nombre des germes : diminution des pneumocoques et réapparition des B. K. en plus grand nombre.

Il semble que si un tel cas n'était survenu il y a quelques années, avant l'apparition des sulfamides on aurait prescrit le 693, avec l'espoir dès maintenant justifié de pouvoir continuer les insuflations.

En dernier lieu nous citerons le travail présenté par M. le Dr Marcou (La Soc. de Méd. de Paris 11-12-38) dont la conception de l'usage des sulfamides chez les tuberculeux se rapproche de la nôtre ; les observations rapportées par cet auteur ont trait à différentes manifestations tuberculeuses : pleuro-pulmonaires, articulaires, cutanées, digestives.

Dans tous les cas cités où cet auteur a enregistré une guérison ou une grosse amélioration, la tuberculose n'était jamais seule en cause, il s'agissait toujours de suppurations mixtes, les sulfamides semblent avoir agi en nettoyant l'infection surajoutée autour des lésions tuberculeuses qui étaient par elles-mêmes d'importance bien moindre.

Ceci est en accord parfait avec les poussées fluxionnaires de type infectieux des épituberculoses et les observations que nous avons citées dans cette étude.

CONCLUSIONS

1° Dans ce travail sur l'emploi des sulfamidés chez les tuberculeux, notre intention n'était pas d'apprécier l'action éventuelle de ces substances sur le bacille de Koch lui-même, mais bien d'indiquer leur utilité en ce qui concerne le traitement des infections surajoutées susceptibles d'apparaître en diverses circonstances, au cours de la tuberculose pulmonaire.

2° Pour ce faire, nous avons divisé de la manière suivante les observations que nous présentons :

a) La première concerne un cas d'infection pulmonaire surajoutée (infection à streptocoque).

b) Les autres sont des cas d'infections pleurales associées (infection pneumococcique).

Ces dernières se sont manifestées soit à l'occasion d'un épisode grippal, soit, secondairement à une intervention : pneumothorax.

section de brides,
pleuroscopie.

3° Les résultats de la thérapeutique des affections surajoutées, par les sulfamides, ont été les suivants :

a) Ils en abrègent la durée d'une façon manifeste;

b) Ils évitent par cela même, la prolongation d'un état « fluxionnaire » banal mais capable d'entraîner, pour peu qu'il persiste ou récidive, une poussée « évolutive ultérieure ».

On connaît, en effet, les cas d'épi-tuberculose négligée, recréant l'évolution (Benda).

c) Ils permettent enfin d'envisager la possibilité d'une thérapeutique systématique préventive avant toute intervention, même les plus bénignes, il s'agirait d'effectuer chez les tuberculeux pulmonaires.

4° En tout état de cause il y a lieu d'insister sur la tolérance remarquable et quasi inattendue de la médication par les tuberculeux pulmonaires.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- R. BENDA et H. MOLLARD. — *Press. Méd.*, 7 mai 1938.
- R. BENDA. — *Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*,
21 octobre 1938, 16 juin 1938.
- R. BENDA, M. PALAZZOLI et ORINSTEIN. — *Docum. Méd.*,
février 1939.
- G. BUTTLE et HG. PARISH. — *Brit. M. J.*, 15 octobre 1938.
- BROWN (M. M.). — *The Lancet*, 16 juillet 1938.
- A. CAIN et R. CATTAN. — *Soc. Méd.*, 18 avril 1938.
- H. F. DIETRICH. — *American revue Tub*, septembre
1938.
- DYKE (S. C.) et OXON (W. A.). — *The Lancet*, 18 juin
1938.
- EVANS (G. M.) et GAISFORD (W. F.). — *The Lancet*, 2
juillet 1938.
- FLEMING (A.). — *The Lancet*, 3 septembre 1938.
- HERLMION. — Thèse Paris, 1937, n° 122.
- MARCOU. — *Bull. Soc. Méd. de Paris*, 11 février 1938.

NICOLAIDIS. — Thèse Paris, 1938, n° 571.

PALAZZOLI et BOVET. — *Ann. Méd. Chirg.*, mars 1938.

RIST (N.). — *Compte rendu des Sc. de la Soc. Biol.*, 11 mars 1939.

ROBERTSON (K.). — *The Lancet*, 24 septembre 1938.

TELLIREZ (M.) et OLIVIER (W. A.). — *The Lancet*, 18 juin 1938.

TIFFENEAU et MEYER. — *Paris Méd.*, n° 38.

WHITLOY (L. E. M.). — *The Lancet*, 28 mai 1938.

WIEN (R.) et QUARDELY. — *Journal of Pharmacy and Ph.*, Vol. XI, n° 2, 1938, p. 217.

